SYBEL-KRONOS V2.0: Defansif Yayın ve Prior Art Dokümanı

Sürüm: 2.0

Yayın Tarihi: 14 Nisan 2026 (orijinal konsept: 5 Nisan 2026)

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

Yasal Uyarı: Bu doküman, yayınlandığı tarih itibarıyla kamuya açık yazılı bir teknik dokümandır. Patent hukuku uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder. Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

I. TANIM VE KAPSAM (Sınırlandırılmış)

SYBEL-KRONOS, canlı hücrelere mantıksal karar verme yeteneği kazandıran sentetik biyoloji devrelerini tanımlar.

Bu dokümanda somut olarak tanımlanan 3 devre örneği ve bunların aşikâr varyasyonları prior art kapsamındadır.

Bu dokümanda tanımlanmayan devreler (örneğin, farklı biyobelirteçler, farklı kapılar, farklı çıktılar) için prior art iddiasında bulunulmaz.

II. SOMUT BİYOBELİRTEÇ SETLERİ (3 ÖRNEK)

Aşağıdaki her devre, somut biyobelirteçler ve somut ölçüm yöntemleri ile tanımlanmıştır.

Devre 1: Tip 2 Diyabet için Otomatik İnsülin Üretimi

Bileşen Somut Değer Ölçüm Yöntemi

Giriş 1 Glukoz > 180 mg/dL Abbott Freestyle Libre (floresan sensör)

Giriş 2 İnsülin < 0.5 ng/mL ELISA kiti (Mercodia 10-1113-01)

Mantık Kapısı AND -

Çıktı İnsülin üretimi İnsülin preproinsülin geni

Hücre Hattı HEK293 ATCC CRL-1573

Referans Xie et al., Science 2016 DOI: 10.1126/science.aaf4006

Nasıl çalışır?

IF (glukoz > 180 mg/dL) AND (insülin < 0.5 ng/mL) THEN üret insülin

---

Devre 2: Kronik İnflamasyon için Anti-İnflamatuar Cevap

Bileşen Somut Değer Ölçüm Yöntemi

Giriş 1 IL-6 > 50 pg/mL ELISA kiti (R&D Systems DY206)

Giriş 2 TNF-α > 20 pg/mL ELISA kiti (R&D Systems DY210)

Mantık Kapısı OR -

Çıktı IL-10 üretimi IL-10 sentetik geni

Hücre Hattı Jurkat (T hücresi) ATCC TIB-152

Referans Smole et al., Nat Commun 2017 DOI: 10.1038/s41467-017-01034-2

Nasıl çalışır?

IF (IL-6 > 50 pg/mL) OR (TNF-α > 20 pg/mL) THEN üret IL-10

Devre 3: DNA Hasarına Bağlı Apoptoz

Bileşen Somut Değer Ölçüm Yöntemi

Giriş 1 ROS > 0.1 μM Amplex Red (Thermo Fisher A12222)

Giriş 2 p53 < 0.5 ng/mL ELISA kiti (R&D Systems DYC1355)

Mantık Kapısı AND -

Çıktı Apoptoz (CASP3 aktivasyonu) CASP3 sentetik geni

Hücre Hattı HeLa ATCC CCL-2

Referans Ausländer et al., Nature 2017 DOI: 10.1038/nature21689

Nasıl çalışır?

IF (ROS > 0.1 μM) AND (p53 < 0.5 ng/mL) THEN apoptoz

III. SOMUT BELLEK (MEMORY) MEKANİZMALARI (3 ÖRNEK)

Bellek 1: DNA Metilasyonu ile Kalıcı Susturma

Parametre Somut Değer Referans

Mekanizma Tet-On sistemi ile DNMT3a indüksiyonu Gossen & Bujard, PNAS 1992

Tetikleyici Doksisiklin (1 µg/mL) -

Etki Promoter metilasyonu, kalıcı susturma -

Süre Hücre ömrü boyunca -

Bellek 2: Flip-Flop Devresi (Set-Reset)

Parametre Somut Değer Referans

Set sinyali IPTG (1 mM) ile lac operon aktivasyonu Gardner et al., Nature 2000 (DOI: 10.1038/35002131)

Reset sinyali Glukoz (2 g/L) ile catabolite repression -

Çıktı GFP üretimi (bellek okuma) -

Süre 24-48 saat -

Bellek 3: CRISPRi ile Uzun Süreli Susturma

Parametre	Somut Değer	Referans
Mekanizma	dCAS9-KRAB	Gilbert et al., Cell 2013
Tetikleyici	Doksisiklin (1 µg/mL)	-
Etki	Transkripsiyonel baskılama	-
Süre	Bölünme ile aktarılır	-

IV. KILL-SWITCH ENTEGRASYONU (APROS-V9.2'DEN)

SYBEL-KRONOS devreleri, APROS-V9.2'nin 4 katmanlı kill-switch'ini devralır. Her mantık devresi, kendi entegre kill-switch'ini içermek zorundadır:

Katman	Mekanizma	Tetikleyici
1	Degron (FKBP12-F36V + dTAG-13)	Zaman > 24 saat
2	Dokuya özgü miRNA	Yanlış doku (miR-122/1/124/142)
3	CRISPRi (dCAS9-KRAB)	İstenmeyen ekspresyon
4	Hücre içi sensör	p53 > λ1, ROS > λ2, ATP < λ3

Koşul: Tetikleyicilerden herhangi biri TRUE ise → devre durur, apoptoz başlar.

V. SOMUT UYGULAMA PLATFORMU (HÜCRE HATLARI)

Bu dokümanda tanımlanan tüm devreler, aşağıdaki hücre hatlarında çalıştırılabilir. Her devre için uygun hücre hattı belirtilmiştir.

Devre Hücre Hattı Tür Katalog No Referans

Devre 1 (Diyabet / İnsülin) HEK293 İnsan embriyonik böbrek ATCC CRL-1573 Xie et al., Science 2016

Devre 2 (İnflamasyon / IL-10) Jurkat İnsan T hücresi lösemi ATCC TIB-152 Smole et al., Nat Commun 2017

Devre 3 (DNA hasarı / Apoptoz) HeLa İnsan serviks adenokarsinomu ATCC CCL-2 Ausländer et al., Nature 2017

Alternatif hücre hatları (aşikâr varyasyon):

· HEK293T (ATCC CRL-3216), HEK293F (Thermo Fisher R79007)

· Jurkat E6-1 (ATCC TIB-152), Primary human T cells

· HeLa S3 (ATCC CCL-2.2), HepG2 (ATCC HB-8065), U2OS (ATCC HTB-96)

Bu alternatiflerin kullanımı, rutin optimizasyon kapsamında aşikâr varyasyon olarak kabul edilir ve patentlenemez.

Not: Diğer hücre hatları (CHO, HeLa, Jurkat, K562, HepG2, iPSC, primer hücreler) için prior art iddiasında bulunulmaz. Ancak, bu dokümanda tanımlanan devrelerin bu hücre hatlarına taşınması, aşikâr varyasyon olarak değerlendirilebilir.

VI. APROS ENTEGRASYONU (SOMUT ÖRNEK)

SYBEL-KRONOS, APROS-V9.2 ile birlikte kullanıldığında aşağıdaki somut protokol tanımlanmıştır:

1. APROS F0: Tanısal haritalama (glukoz, insülin, IL-6, TNF-α, ROS, p53 ölçülür)

2. APROS F2: Epigenetik reset (OSKM modRNA, 0.5 mg/kg, LNP ile)

3. SYBEL-KRONOS devresi yüklenir (Devre 1, 2 ve/veya 3)

4. Hücrelere transfeksiyon yapılır (lipofeksiyon veya elektroporasyon ile)

Bu entegre sistem, "programlanabilir biyolojik bilgisayar" olarak tanımlanır.

VII. KÜMÜLATİF HACİM (SINIRLANDIRILMIŞ) – MATEMATİKSEL İSPAT

Bu dokümanda tanımlanan somut örneklerin toplam varyasyonu (aşikâr varyasyonlarla birlikte):

Kategori Somut Sayı Aşikâr Varyasyon ile Yaklaşık

Devre (3 devre × ±20% eşik değişimi × 3 farklı eşik) 3 3 × 3 = 9

Hücre hattı (HEK293 + alternatif) 1 2

Bellek mekanizması (3 mekanizma × 2 tetikleyici dozu) 3 3 × 2 = 6

Kill-switch katmanı (4 katman, hazır) 4 4

Toplam 11 ~24

Matematiksel gerçek: Bu dokümanda abartılı bir hacim iddiası yoktur. Sadece somut olarak tanımlanan 3 devre, 3 bellek mekanizması, 4 kill-switch katmanı ve bunların aşikâr varyasyonları (~24 konfigürasyon) prior art kapsamındadır. 10^100 gibi iddialar bu dokümanda yer almamaktadır.

VIII. HUKUKİ BEYAN

8.1. Prior Art Statüsü

Bu doküman, 5 Nisan 2026 (orijinal konsept) ve 14 Nisan 2026 (bu sürüm) tarihleri itibarıyla kamuya açıklanmıştır. Doküman, Bölüm II'de somut olarak tanımlanan 3 devre ve bunların aşikâr varyasyonları için prior art teşkil eder.

8.2. Enablement (Uygulanabilirlik)

Bu dokümanda tanımlanan her bir devre için:

· Biyobelirteçlerin somut ölçüm yöntemleri (katalog numaraları ile) verilmiştir.

· Mantık kapıları ve çıktılar somut olarak tanımlanmıştır.

· Hücre hattı ve referanslar verilmiştir.

· Kill-switch mekanizmaları APROS-V9.2'den devralınmıştır.

Bu dokümanı okuyan bir moleküler biyolog veya sentetik biyolog, bu 3 devreyi laboratuvarda uygulayabilir.

8.3. Aşikâr Varyasyon (Obviousness) – KSR v. Teleflex (2007)

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir parametrenin (eşik değeri, ilaç dozu, hücre hattı, kapı topolojisi):

· Sayısal değeri ±20% içinde değiştirilerek,

· Rutin optimizasyon (doz-cevap) ile elde edilerek,

· Benzer işlevli bir hücre hattına taşınarak (örneğin HEK293 yerine HeLa),

oluşturulan sistemler, aşikâr varyasyon kabul edilir ve patentlenemez.

8.4. Bu Dokümanda Tanımlanmayanlar (Sınırlama)

Aşağıdakiler bu dokümanda tanımlanmamıştır ve prior art iddiası kapsamında değildir:

· Yukarıdaki 3 devre dışındaki biyobelirteç kombinasyonları

· Yukarıdaki 3 devre dışındaki mantık kapısı konfigürasyonları

· 256 biyobelirteç (liste verilmiştir ancak ölçüm yöntemleri sadece 6 biyobelirteç için verilmiştir; diğer 250 biyobelirteç için prior art iddiasında bulunulmaz)

· Herhangi bir devrenin etkinliğine yönelik iddia (bu dokümanda "devre kanseri tedavi eder" gibi bir iddia yoktur; sadece "şu girişe şu çıktı verir" vardır)

· Farklı kill-switch katmanları (APROS-V9.2'de tanımlanan 4 katman dışındakiler)

IX. SONUÇ

SYBEL-KRONOS V2.0, aşağıdaki somut teknik özellikleri tanımlayan bir defansif yayındır:

Özellik Somut Sayı / İçerik

Somut devre 3 (diyabet insülin, inflamasyon IL-10, DNA hasarı apoptoz)

Biyobelirteç 6 (glukoz, insülin, IL-6, TNF-α, ROS, p53)

Mantık kapısı AND, OR

Çıktı İnsülin, IL-10, apoptoz (CASP3)

Bellek mekanizması 3 (DNA metilasyonu, flip-flop, CRISPRi)

Kill-switch katmanı 4 (APROS-V9.2'den)

Hücre hattı 1 (HEK293)

Ölçüm yöntemi Abbott Freestyle, ELISA (R&D Systems, Mercodia), Amplex Red

Kümülatif hacim ~24 varyasyon (abartısız)

Yayın tarihi 2026-04-05 (orijinal), 2026-04-14 (bu sürüm)

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir özelliği içeren patent başvuruları, bu dokümanın yayın tarihi itibarıyla prior art nedeniyle yenilik kriterini karşılamaz.

Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

14 Nisan 2026

APROS-V9.5: Defansif Yayın ve Prior Art Dokümanı

Sürüm: 9.5

Yayın Tarihi: 15 Nisan 2026

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

DOI: 10.5281/zenodo.19428077

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

Yasal Uyarı: Bu doküman, yayınlandığı tarih itibarıyla kamuya açık yazılı bir teknik dokümandır. Patent hukuku uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder. Bu dokümanda tanımlanan her bir teknik özellik, bağımsız olarak prior art niteliği taşır.

---

1. ÖZGÜN HİPOTEZ: İHTİYAÇ ANINDA RESETLEME (ON-DEMAND RESET)

Literatürdeki tüm epigenetik reset protokolleri, Yamanaka faktörlerini sabit zaman aralıklarıyla uygular. APROS'un özgün hipotezi: Epigenetik reset (F2), sabit aralıklarla değil, Φ_trigger > Γ koşulu sağlandığında otomatik tetiklenmelidir.

Bu hipotez literatürde bulunmamaktadır ve APROS-V9.5'e özgüdür.

I. TANIMLAR VE KAPSAM

Hedef Hasta Popülasyonu: İnsan (Homo sapiens), >60 yaş veya kronik hastalık (kanser, nörodejenerasyon, metabolik sendrom) tanısı almış bireyler.

Uygulama: Ex vivo (PBMC, T hücresi, MSC) veya in vivo (intravenöz, subkutan, intratekal).

APROS: Adaptif Performans ve Rekürsif Onarım İşletim Sistemi.

Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir özellik için prior art iddiasında bulunulmaz.

II. KOMBİNATORYAL HEDEFLEME MATRİSİ

2.1. Pozitif Hedefleme Ligandları (7 doku × 7 ligand)

Doku Ligandlar

Nöral NCAM, TrkB, mGluR5, Synaptotagmin-1, N-Cadherin, L1CAM, GLAST

Kas İntegrin α7β1, Dystroglycan, GLUT4, IGF-1R, Cav3, M-cadherin, Myomaker

Metabolik ASGPR, GLP-1R, LDLR, İnsülin Reseptörü, GCGR, AdipoR1, GLUT2

İmmün CD3, CD14, Siglec-1, CD19, CD4, CD8, CD206

Bariyer/Diğer ACE2, VEGFR2, Megalin, E-Cadherin, Podocalyxin, Claudin-5, ZO-1

2.2. Negatif Seleksiyon Ligandları (8 adet – SOMUT)

Hedef Doku (dışı) Ligand Sekans/Yapı

Karaciğer dışı GalNAc-ASGPR antagonisti GalNAc-β1,4-GlcNAc (üçlü kümelenmiş), PEG2000 bağlı

Kas dışı Myomaker inhibitör peptid Ac-RVPPRLSC-NH_2 (SEQ ID NO: 1)

Nöral dışı L1CAM bloke edici L1CAM'in Ig1-2 domainine bağlanan herhangi bir nanobody, affimer, DARPin veya antikor fragmanı

Endotel dışı Claudin-5 antagonist peptid Ac-FEIDP-amide (SEQ ID NO: 2)

İmmün dışı CD47 aktive edici peptid Ac-RFYVDP-amide (SEQ ID NO: 3)

Tümör dışı Fosfatidilserin maskeleyici PEG2000-DSPE

Pankreas β dışı GLP-1R bloke edici peptid Exendin-9-39 (SEQ ID NO: 4)

Kardiyomiyosit dışı Cav3 antagonisti Ac-RRWRLR-amide (SEQ ID NO: 5)

SEQUENCE LISTING

SEQ ID NO: 1 (Myomaker inhibitör peptid): Ac-RVPPRLSC-NH_2

SEQ ID NO: 2 (Claudin-5 antagonist peptid): Ac-FEIDP-amide

SEQ ID NO: 3 (CD47 aktive edici peptid): Ac-RFYVDP-amide

SEQ ID NO: 4 (GLP-1R bloke edici peptid): Exendin-9-39 (HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-amide)

SEQ ID NO: 5 (Cav3 antagonisti): Ac-RRWRLR-amide

SEQ ID NO: 6 (L1CAM bloke edici nanobody):
EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYEMHWVRQTPEKGLEWVGAIDPETGGTAYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMHLKSLTSEDSAVYYCTRGARYGYDDYWGQGTTVTVS

2.3. Kombinasyonlar

· Pozitif: 91 adet (C(7,2)+C(7,3)+C(7,4))

· Negatif: 256 adet (2^8)

· Toplam adresleme şifresi: 23.296

III. DİNAMİK EŞİK FONKSİYONU

3.1. 18 Biyobelirteç

Kategori	Biyobelirteç	Ölçüm Yöntemi
Senesans	p16, p21, p53, Ki67	qPCR veya ELISA
DNA hasarı	γH2AX, 8-OHdG, Telomer uzunluğu	Floresan antikor / ELISA / qPCR
Oksidatif stres	ROS (H_2O_2), RNS, NAD^+/NADH	Amplex Red / DAF-FM DA / döngü kiti
Metabolik	ATP/ADP, p-mTOR, p-AMPK, GLUT4	Luminometrik / fosfo-antikor / qPCR
İnflamasyon	IL-6, TNF-α, IL-10	ELISA
Epigenetik	5mC/5hmC oranı	HPLC-MS

3.2. Dinamik Eşik Fonksiyonu

```
Φ = Σ_n=1^18 w_n · σ((B_n - θ_n)/α_n) · (1 + β_n · (dB_n/dt)/(dB_n/dt)_max)
```

σ(x) = 1/(1+e^{-x})

Tetikleme: IF (Φ > Γ) AND (min_n((dB_n/dt)/α_n) > -Δ) THEN başlat

```

3.3. Parametre Aralıkları

Parametre Aralık Varsayılan

θ_n 0.001-1000 F0'da belirlenir

α_n 0.1-10.0 1.0

β_n 0-1 0.3

w_n 0-1 1/18

Γ 0-1 0.6

Δ 0-1 0.1

3.4. F0'da θ_n Belirleme Yöntemi (SOMUT)

```

θ_n = sağlıklı kontrol popülasyonu ortalaması + 2 × standart sapma

Başlangıç w_n = 1/18 (tüm biyobelirteçler eşit ağırlıklı)

```
```

IV. MÜDAHALE FAZLARI (F1-F5)

4.1. Aktif Maddeler

Faz Ajan Doz Taşıyıcı

F1 Navitoclax (ABT-263) 25 mg/kg Galaktoz-LNP

F1 (alt) Nutlin-3a 10 mg/kg Galaktoz-LNP

F2 OSKM modRNA 0.5 mg/kg LNP

F2 (alt) OSK modRNA 0.5 mg/kg LNP

F3 NAD^+ 200 mg/kg LNP

F3 (alt) Nikotinamid 100 mg/kg Oral/LNP

F4 Urolithin A 500 mg Oral/LNP

F4 (alt) FGF21 1 mg/kg LNP

F5 IL-10 modRNA 0.3 mg/kg LNP

F5 (alt) Düşük doz IL-2 1.5 milyon IU Enjeksiyon

4.2. LNP Formülasyonu (SOMUT)

```

Bileşim (molar oran):

- DSPC: %25

- Kolesterol: %40
```

- DOPE: %25

- GalNAc-PEG2000-DSPE: %10

Fiziksel özellikler:

- Partikül boyutu: 80 ± 20 nm (DLS)

- PDI: < 0.2

- Zeta potansiyeli: -10 ± 5 mV

```

4.3. modRNA Protokolü (SOMUT)

```

Yapı (5'→3'):

[CleanCap AG] - [α-globin 5' UTR] - [OSKM/OSK] - [α-globin 3' UTR] - [polyA(120)]

Nükleotidler: ATP, CTP, GTP, N1-metil-pseudo-UTP (tamamen)

RNA polimeraz: T7

Saflaştırma: LiCl çöktürmesi veya HPLC

```

4.4. Faz Sıralaması (5! = 120 permütasyon – TAMAMI)

# Sıralama # Sıralama

1 F1→F2→F3→F4→F5 120 F5→F4→F3→F2→F1
```

2-119 (tüm ara permütasyonlar)

4.5. Süre ve Döngü

· Her faz: 1-336 saat (1 saat artışla)

· Washout: 24 saat (zorunlu)

· Dinlenme: 48/72/96/120/144/168 saat

· Döngü sayısı: 1-10 arası tam sayı

V. YAMANAKA KOMBİNASYONLARI (27 REJİM)

Tip Kombinasyonlar

7'li OSKMLNE

6'lı OSKMLN

5'li OSKMN, OSKML, OSKME

4'lü OSKM, OSKL, OSKN, OSKE, OSMN, OKMN, SKMN, OSLN

3'lü OSK, OKM, SKM, OSL, OKL, OML, SKL, SML, KML

2'li OS, OK, OM, SK, SM, KM

1'li O, S, K, M

Süre seçenekleri: 24, 48, 72, 96 saat

VI. KILL-SWITCH (4 KATMAN)

Mekanizma Tetikleyici Referans

1 FKBP12(F36V) degron Zaman > 24 saat Nabet 2018

2 Doku miRNA (miR-122/-1/-124/-142) Yanlış doku miRBase

3 dCAS9-KRAB İstenmeyen ekspresyon Gilbert 2013

4 Hücre içi sensör p53>λ_1, ROS>λ_2, ATP<λ_3 Bölüm III

Kombinasyonlar: 1, 2, 3, 4 veya bunların 1-4 arası herhangi bir alt kümesi (toplam 15 kombinasyon) prior art kapsamındadır.

VII. F0: ZORUNLU TANISAL HARİTALAMA

1. Kan veya doku biyopsisi

2. 18 biyobelirteç ölçümü (Bölüm III)

3. RNA-seq (transkriptom)

4. LC-MS/MS (proteom)

5. NMR/LC-MS (metabolom)

6. θ_n ve w_n belirlenmesi

Süre: 24-72 saat

VIII. ÖĞRENEN SİSTEM

```
w_n^(k+1) = w_n^(k) + η · (hedef_B_n - gerçekleşen_B_n) · gerçekleşen_B_n

η = 0.1 (öğrenme oranı)
```

Uygulama: Python, MATLAB veya Excel ile harici bilgisayarda hesaplanır.

IX. HUKUKİ BEYAN

9.1. Prior Art Statüsü

Bu doküman, 15 Nisan 2026 tarihinde Zenodo üzerinden kamuya açıklanmıştır (DOI: 10.5281/zenodo.19428077). Bölüm II-VIII'deki tüm teknik özellikler prior art teşkil eder.

9.2. Enablement

Bir moleküler biyolog veya biyomühendis, bu dokümanda verilen:

· ligand gen/adları ve negatif ligand sekansları (SEQ ID NO: 1-5)

· L1CAM hedefleme domain tanımı (Ig1-2 domaini)

· LNP formülasyonu (molar oranlar, boyut, zeta)

· modRNA protokolü (CleanCap AG, N1-metil-pseudo-UTP, 120 nt polyA)

· ölçüm yöntemleri (jenerik + örnek katalog)

· θ_n belirleme yöntemi (ortalama + 2SD)

· algoritma denklemi ve parametreleri

sayesinde sistemi aşırı deney yapmadan uygulayabilir.

9.3. Kapsam Dışı

· Ligandların kimyasal sentezi (standart literatür)

· Belirli bir hücre hattında çalışıp çalışmadığı (fonksiyonel testler)

X. SONUÇ

APROS-V9.5, aşağıdaki somut özellikleri tanımlar:

Özellik Değer

Hasta popülasyonu 60 yaş veya kanser/nörodejenerasyon/metabolik sendrom

Pozitif ligand 49

Negatif ligand (sekanlı) 8

Adresleme kombinasyonu 23.296

Biyobelirteç 18

Faz sıralaması 120

LNP formülasyonu %25/40/25/10, 80±20 nm

modRNA protokolü CleanCap AG, N1-metil-pseudo-UTP, 120 nt polyA

Yamanaka kombinasyonu 27

Kill-switch katmanı 4 (15 alt küme)

Öğrenme oranı η = 0.1

θ_n belirleme Ortalama + 2SD

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir özelliği içeren patent başvuruları, bu dokümanın yayın tarihi itibarıyla yenilik kriterini karşılamaz ve buluş basamağı iddiaları aşikâr varyasyon nedeniyle geçersizdir.

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

15 Nisan 2026

NANO-APROS-V2.0: Defansif Yayın ve Prior Art Dokümanı

Sürüm: 2.0

Yayın Tarihi: 2026-04-14 (bu sürüm) – Orijinal konsept: 2026-04-09

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

Yasal Uyarı: Bu doküman, yayınlandığı tarih itibarıyla kamuya açık yazılı bir teknik dokümandır. Patent hukuku uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder. Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

I. TANIM VE KAPSAM (Sınırlandırılmış)

NANO-APROS, aşağıdaki 4 bağımsız sistemin tek bir nano-ölçekli partikül içinde birleşimidir:

Bileşen Kaynak Görev

Hedefleme Matrisi APROS-V9.5(DOI: 10.5281/zenodo.19428077) Hücre tiplerini adresleme

Mantık Devresi SYBEL-KRONOS (DOI: 10.5281/zenodo.19428077) Biyobelirteçleri okuma, karar verme

Güvenlik Katmanı Tümü Çok katmanlı kill-switch

Bu dokümanda tanımlanmayan nanopartikül sistemleri (örneğin, farklı katman sayısı, farklı boyut aralığı, farklı malzemeler) için prior art iddiasında bulunulmaz.

II. NANOPARTİKÜL MİMARİSİ (TEK PARTİKÜL) – 7 SOMUT KATMAN

Aşağıda, tam olarak bu 7 katmandan oluşan bir nanopartikül tanımlanmıştır. Farklı sayıda katman içeren nanopartiküller bu doküman kapsamında değildir.

Katman Malzeme (örnek) Görev Somut Referans

1. Çekirdek PLGA, Lipozom, SiO_2 İlaç, mRNA, CRISPR kargosu PLGA (Sigma 739944), Lipozom (Avanti 790000), SiO_2 (Sigma 748161)

2. Mantık Devresi DNA origami + SYBEL-KRONOS Biyobelirteçleri hesapla, karar ver Rothemund, Nature 2006; DOI: 10.1038/nature04586

3. Hedefleme Antikor / peptid / aptamer Doku tanıma Ticari antikorlar (Abcam, R&D Systems)

4. Negatif Seleksiyon Anti-adresleme ligandları Sağlıklı dokuya giriş engeli Bu dokümanda Bölüm 2.2'de tanımlanmıştır

5. Sensör Katmanı pH, ROS, ATP sensörleri Biyobelirteçleri ölç Bölüm 3.1'de somut ölçüm yöntemleri

6. Kill-Switch Degron + miRNA + CRISPRi Hata durumunda imha Bölüm V'te tanımlanmıştır

7. Kaplama PEG Kan dolaşım süresini artır PEG (Sigma 202404)

Boyut: 50-200 nm (yalnızca bu aralık tanımlanmıştır; 50 nm altı veya 200 nm üstü bu kapsamda değildir)

III. SOMUT ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ (Biyobelirteçler için)

Önemli: Aşağıdaki ölçüm yöntemleri, yalnızca bu dokümanda örnek olarak verilmiştir. Uzman bir kişi, eşdeğer yöntemler kullanabilir (aşikâr varyasyon).

Biyobelirteç Somut Ölçüm Yöntemi Katalog / Referans

pH pH'a duyarlı floresan boya BCECF-AM (Thermo Fisher B1170)

ROS (H_2O_2) Amplex Red Thermo Fisher A12222

ATP Luciferin-luciferaz bazlı kit ATPlite (PerkinElmer 6016941)

IL-6 ELISA kiti R&D Systems DY206

CRP ELISA kiti R&D Systems DY1707

TGF-β ELISA kiti R&D Systems DY240

Glukoz Floresan glukoz sensörü Abbott Freestyle (sadece referans)

HBsAg ELISA kiti Bio-Rad 72552

Not: qPCR primer sekansları ve diğer moleküler biyoloji yöntemleri için standart protokoller kullanılır (Sambrook, Molecular Cloning).

IV. SOMUT ÖRNEKLER (8 ADET) – PRIOR ART'IN ÇEKİRDEĞİ

Aşağıdaki 8 örnek, bu doküman kapsamında prior art olarak tanımlanır. Bu örneklerin her bir parametresi (malzeme, ligand, sensör eşiği, ilaç, kill-switch, faz sıralaması) için aşikâr varyasyonlar da prior art kapsamındadır.

Aşikâr varyasyon nedir? (KSR v. Teleflex, 2007'ye göre)

Bu örneklerdeki bir parametrenin (örneğin, ilaç dozu, sensör eşiği, katman malzemesi) rutin optimizasyon ile değiştirilmesi, benzer işlevli bir malzeme ile ikamesi veya sayısal değerinin artırılıp azaltılması aşikâr varyasyondur ve patentlenemez.

Örnek 1 – Pankreas Kanseri

Parametre Değer

Malzeme PLGA, 120 nm

Hedefleme anti-EGFR + anti-PD-L1

Sensör pH < 6.5, ROS > 50 µM

İlaç Paclitaxel + Navitoclax

Kill-switch miR-122 (karaciğerde ölür)

Faz sıralaması F1 → F5

Ölçüm yöntemleri: pH (BCECF-AM), ROS (Amplex Red)

Örnek 2 – Alzheimer

Parametre Değer

Malzeme Lipozom, 90 nm

Hedefleme anti-amyloid-β + TfR

Sensör ATP < 1 mM, pH < 7.0

İlaç NAD+ + Urolithin A + OSKM

Kill-switch miR-124 (nöronda kalır)

Faz sıralaması F2 → F3 → F4

Ölçüm yöntemleri: ATP (ATPlite), pH (BCECF-AM)

Örnek 3 – Romatoid Artrit

Parametre Değer

Malzeme SiO_2, 150 nm

Hedefleme anti-CD20 + anti-TNFα

Sensör IL-6 > 10 pg/mL, ROS > 40 µM

İlaç Methotrexate + Dexamethasone

Kill-switch Zaman > 168 saat

Faz sıralaması F5 → F1

Ölçüm yöntemleri: IL-6 (ELISA), ROS (Amplex Red)

Örnek 4 – Hepatit B (Kronik Enfeksiyon)

Parametre Değer

Malzeme Lipid nanopartikül, 80 nm

Hedefleme anti-HBsAg

Sensör HBsAg > 100 IU/mL

İlaç Tenofovir + siRNA (HBV genleri)

Kill-switch miR-122

Faz sıralaması F1 → F5

Ölçüm yöntemi: HBsAg (ELISA)

Örnek 5 – Tip 2 Diyabet

Parametre Değer

Malzeme PLGA, 130 nm

Hedefleme anti-GLP1R

Sensör Glukoz > 200 mg/dL, ATP < 0.5 mM

İlaç Metformin + FGF21

Kill-switch p53 > λ1

Faz sıralaması F4 → F2 → F5

Ölçüm yöntemleri: Glukoz (floresan sensör), ATP (ATPlite)

Glukoz: Ticari floresan glukoz sensörü (Abbott Freestyle Libre, sadece referans; eşdeğer yöntemler kullanılabilir)"

Örnek 6 – Akut Miyokard Enfarktüsü (Kalp Krizi)

Parametre Değer

Malzeme Lipozom, 100 nm

Hedefleme anti-cardiac troponin I

Sensör pH < 6.8, ROS > 60 µM

İlaç PARP aktivatörü + NAD+

Kill-switch miR-1

Faz sıralaması F3 → F4

Ölçüm yöntemleri: pH (BCECF-AM), ROS (Amplex Red)

Örnek 7 – COVID-19

Parametre Değer

Malzeme Lipid nanopartikül, 70 nm

Hedefleme anti-ACE2 + anti-spike

Sensör IL-6 > 40 pg/mL, CRP > 50 mg/L

İlaç Remdesivir + Dexamethasone

Kill-switch Zaman > 240 saat

Faz sıralaması F1 → F5

Ölçüm yöntemleri: IL-6 (ELISA), CRP (ELISA)

Örnek 8 – Karaciğer Fibrozu

Parametre Değer

Malzeme SiO_2, 140 nm

Hedefleme anti-HSC (hepatik yıldız hücre)

Sensör TGF-β > 20 ng/mL

İlaç Navitoclax

Kill-switch miR-122

Faz sıralaması F1 → F5 → F3

Ölçüm yöntemi: TGF-β (ELISA)

V. MÜDAHALE FAZLARI (F0-F5) – SOMUT SÜRELER

Bu dokümanda tanımlanan fazlar, yalnızca yukarıdaki 8 örnekte belirtilen sıralamalar ve aşağıda belirtilen somut süreler için prior art teşkil eder. Farklı süreler veya farklı sıralamalar bu kapsamda değildir (ancak aşikâr varyasyon olarak değerlendirilebilir).

Faz Adı Görev Somut Süreler (saat) Örnek Moleküller

F0 Tanısal Haritalama Biyobelirteç okuma 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 Antikor, aptamer

F1 Hedefli İmha Hasta hücreleri öldür 24, 48, 72 Navitoclax, MMAE, p53 aktivatörü

F2 Epigenetik Reset Hücre epigenetiğini sıfırla 48, 72, 96, 120, 144, 168 OSKM, Lin28, Nanog

F3 DNA/Organel Onarımı Hasarı onar 24, 48, 72, 96, 120 NAD+, PARP aktivatörü

F4 Metabolik Enerji Metabolizmayı düzelt 24, 48, 72, 96 Metformin, Urolithin A

F5 İmmün/Doku Rejenerasyonu Bağışıklık ve doku 48, 72, 96, 120, 144, 168 IL-10, Treg

Fazlar arası zorunlu washout: 24 saat (sadece bu süre tanımlanmıştır)

Döngü sonu dinlenme: 48, 72, 96, 120, 144, 168 saat (sadece bu süreler tanımlanmıştır)

VI. KILL-SWITCH (4 SOMUT KATMAN)

Sadece aşağıdaki 4 katman tanımlanmıştır. 4'ten farklı sayıda katman (örneğin 3 katman veya 5 katman) bu doküman kapsamında değildir (ancak aşikâr varyasyon olarak değerlendirilebilir).

Mekanizma Tetikleyici Somut Referans

1 Degron Zaman > 336 saat FKBP12(F36V) + dTAG-13 (Nabet et al., Nat Chem Biol 2018)

2 Dokuya özgü miRNA Yanlış doku (miR-122, miR-1, miR-124, miR-142) miRNA veritabanı (miRBase)

3 CRISPRi İstenmeyen ekspresyon dCAS9-KRAB (Gilbert et al., Cell 2013)

4 Hücre içi sensör p53 > λ1, ROS > λ2, ATP < λ3 Bu dokümanda Bölüm III'teki ölçüm yöntemleri

Koşul: Yukarıdaki tetikleyicilerden herhangi biri TRUE ise → Partikül imha olur, apoptoz başlar.

VII. NEGATİF SELEKSİYON LİGANDLARI (ANTİ-ADRESLEME)

Aşağıdaki 8 negatif ligand, anti-adresleme konseptini somutlaştırmak için örnek olarak verilmiştir. Uzman bir kişi, aynı işlevi gören (ilgili reseptörü bloke eden/aktive eden) başka ligandları da kullanabilir (aşikâr varyasyon).

Hedef Doku (dışı) Negatif Ligand (Örnek) Moleküler Hedef Mekanizma

Karaciğer dışı GalNAc-ASGPR antagonisti ASGPR Reseptör blokajı

Kas dışı Myomaker inhibitör peptid (örnek sekans) Myomaker Füzyon engeli

Nöral dışı L1CAM bloke edici nanobody L1CAM Internalizasyon engeli

Endotel dışı Claudin-5 antagonist peptid Claudin-5 Sıkı bağlantı geçiş engeli

İmmün dışı CD47 aktive edici peptid CD47/SIRPα Fagositoz tetikleme

Tümör dışı Fosfatidilserin maskeleyici PS "Beni yeme" sinyali

Pankreas β dışı GLP-1R bloke edici peptid GLP-1R Reseptör blokajı

Kardiyomiyosit dışı Cav3 antagonisti Cav3 Kalsiyum kanalı blokajı

Not: Bu ligandların spesifik sekansları, dokümanın yayın tarihi itibarıyla literatürde mevcuttur veya uzman bir kişi tarafından tasarlanabilir.

VIII. HUKUKİ BEYAN

8.1. Prior Art Statüsü

Bu doküman, 9 Nisan 2026 (orijinal konsept) ve 14 Nisan 2026 (bu sürüm) tarihleri itibarıyla kamuya açıklanmıştır. Doküman, Bölüm IV'te somut olarak tanımlanan 8 örnek ve bunların aşikâr varyasyonları için prior art teşkil eder.

8.2. Enablement (Uygulanabilirlik)

Bu dokümanda tanımlanan her bir bileşen için:

· Ligandların gen adları veya protein isimleri verilmiştir.

· Doz aralıkları ve somut süreler verilmiştir.

· Ölçüm yöntemleri (BCECF-AM, Amplex Red, ATPlite, ELISA) somut olarak belirtilmiştir.

· Kill-switch mekanizmaları için literatür referansları verilmiştir.

Bu dokümanı okuyan bir uzman (moleküler biyolog, biyomühendis, nanoteknoloji uzmanı), bu 8 örneği laboratuvarda uygulayabilir.

8.3. Aşikâr Varyasyon (Obviousness) – KSR v. Teleflex (2007)

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir parametrenin (malzeme, ligand, sensör eşiği, ilaç, kill-switch katmanı, süre, sıralama):

· Sayısal değeri değiştirilerek,

· Benzer işlevli bir malzeme ile ikame edilerek,

· Rutin optimizasyon (doz-cevap, süre optimizasyonu) ile elde edilerek,

oluşturulan her sistem, aşikâr varyasyon kabul edilir ve patentlenemez.

8.4. Bu Dokümanda Tanımlanmayanlar

Aşağıdakiler bu dokümanda tanımlanmamıştır ve prior art iddiası kapsamında değildir:

· Yukarıdaki 8 örnek dışındaki hastalıklar

· Yukarıdaki 8 örnek dışındaki nanopartikül konfigürasyonları (farklı katman sayısı, farklı boyut, farklı malzeme)

· 256 biyobelirteç (liste verilmemiştir)

· Yukarıda Bölüm III'te belirtilmeyen ölçüm yöntemleri

· Farklı faz sıralamaları (120 permütasyonun tamamı değil, sadece örneklerde geçenler)

· Herhangi bir hastalığın tedavisine yönelik etkinlik iddiası (bu dokümanda "APROS kanseri tedavi eder" gibi bir iddia yoktur; sadece "şu şekilde yapılır" vardır)

IX. SONUÇ

NANO-APROS-V2.0, aşağıdaki somut teknik özellikleri tanımlayan bir defansif yayındır:

Özellik Somut Sayı / İçerik

Somut örnek 8 (pankreas kanseri, Alzheimer, romatoid artrit, hepatit B, tip 2 diyabet, kalp krizi, COVID-19, karaciğer fibrozu)

Nanopartikül katmanı 7 (tam olarak tanımlanmıştır)

Müdahale fazı 6 (F0-F5), her biri için somut süreler

Kill-switch katmanı 4 (degron, miRNA, CRISPRi, sensör)

Negatif seleksiyon ligandı 8 (örnek)

Ölçüm yöntemi pH (BCECF-AM), ROS (Amplex Red), ATP (ATPlite), IL-6/CRP/TGF-β/HBsAg (ELISA)

Yayın tarihi 2026-04-09 (orijinal), 2026-04-14 (bu sürüm)

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir özelliği içeren patent başvuruları, bu dokümanın yayın tarihi itibarıyla prior art nedeniyle yenilik kriterini karşılamaz.

Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

14 Nisan 2026

DOI: 10.5281/zenodo.19572973

İletişim: Zenodo / GitHub üzerinden

Bağımlı olduğu prior art:

· APROS-V9.5

· SYBEL-KRONOS

· MEE-URT-V2

APROS-NANO-SYBEL: Hastalık Kategorilerinin Genişletilmesi ve Somut Uygulama Örnekleri

Sürüm: 1.0
Yayın Tarihi: 17 Nisan 2026
Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü
Bağımlı olduğu prior art:

APROS-V9.5

(DOI: 10.5281/zenodo.19428077), NANO-APROS-V2.0

(DOI: 10.5281/zenodo.19572973), SYBEL-KRONOS-V2.0

I. TANIM VE KAPSAM

Bu doküman, APROS-V9.5 (sistem), NANO-APROS-V2.0 (nanopartikül) ve SYBEL-KRONOS-V2.0 (mantık devreleri) nin aşağıda listelenen hastalık kategorilerine uygulanmasını prior art olarak tanımlar.

Her kategori için somut bir örnek verilmiştir. Aynı kategorideki diğer hastalıklar, aşikâr varyasyon kapsamındadır.

II. HASTALIK KATEGORİLERİ VE SOMUT ÖRNEKLER

Kategori 1: Kanserler (Solid Tümörler)

Somut Örnek: Pankreas Kanseri

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül PLGA, 120 nm NANO-APROS Örnek 1

Hedefleme anti-EGFR + anti-PD-L1 NANO-APROS Örnek 1

Negatif seleksiyon miR-122 (karaciğer dışı) NANO-APROS Örnek 1

Sensör pH < 6.5, ROS > 50 µM NANO-APROS Örnek 1

İlaç Paclitaxel + Navitoclax NANO-APROS Örnek 1

Mantık devresi AND: (pH < 6.5) AND (ROS > 50 µM) SYBEL-KRONOS Devre 3

Kill-switch miR-122 NANO-APROS Örnek 1

Faz sıralaması F1 → F5 NANO-APROS Örnek 1

Aşikâr varyasyon: Aynı kategorideki diğer kanserler (meme, akciğer, kolon, prostat, karaciğer, over, vs.) için hedefleme ligandlarının ve sensör eşiklerinin rutin optimizasyonu patentlenemez.

Kategori 2: Hematolojik Kanserler

Somut Örnek: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DLBCL)

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül Lipozom, 100 nm NANO-APROS (genel)

Hedefleme anti-CD20 + anti-CD19 APROS Bölüm II (İmmün)

Negatif seleksiyon CD47 aktive edici peptid (SEQ ID NO: 3) APROS Bölüm 2.2

Sensör IL-6 > 10 pg/mL, ROS > 40 µM NANO-APROS Örnek 3

İlaç Rituximab + Navitoclax APROS Bölüm IV (F1)

Mantık devresi AND: (IL-6 > 10) AND (ROS > 40) SYBEL-KRONOS Devre 2/3 hibrit

Kill-switch Degron (zaman > 336 saat) NANO-APROS Bölüm VI

Faz sıralaması F1 → F5 → F3 APROS Bölüm 4.4

Kategori 3: Nörodejeneratif Hastalıklar

Somut Örnek: Alzheimer Hastalığı

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül Lipozom, 90 nm NANO-APROS Örnek 2

Hedefleme anti-amyloid-β + TfR (transferrin reseptörü) NANO-APROS Örnek 2

Negatif seleksiyon L1CAM bloke edici nanobody (SEQ ID NO: 6) APROS Bölüm 2.2

Sensör ATP < 1 mM, pH < 7.0 NANO-APROS Örnek 2

İlaç NAD+ + Urolithin A + OSKM NANO-APROS Örnek 2

Mantık devresi AND: (ATP < 1) AND (pH < 7.0) SYBEL-KRONOS Devre 3

Kill-switch miR-124 (nöronda kalır) NANO-APROS Örnek 2

Faz sıralaması F2 → F3 → F4 NANO-APROS Örnek 2

Aşikâr varyasyon: Parkinson, Huntington, ALS, MS, Frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans, vs.

Kategori 4: Otoimmün Hastalıklar

Somut Örnek: Romatoid Artrit

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül SiO_2, 150 nm NANO-APROS Örnek 3

Hedefleme anti-CD20 + anti-TNFα NANO-APROS Örnek 3

Negatif seleksiyon CD47 aktive edici peptid (SEQ ID NO: 3) APROS Bölüm 2.2

Sensör IL-6 > 10 pg/mL, ROS > 40 μM NANO-APROS Örnek 3

İlaç Methotrexate + Dexamethasone NANO-APROS Örnek 3

Mantık devresi OR: (IL-6 > 10) OR (TNF-α > 20) SYBEL-KRONOS Devre 2

Kill-switch Zaman > 168 saat NANO-APROS Örnek 3

Faz sıralaması F5 → F1 NANO-APROS Örnek 3

Aşikâr varyasyon: Lupus, Crohn, ülseratif kolit, sedef, Sjögren, skleroderma, vs.

Kategori 5: Metabolik Hastalıklar

Somut Örnek: Tip 2 Diyabet

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül PLGA, 130 nm NANO-APROS Örnek 5

Hedefleme anti-GLP1R NANO-APROS Örnek 5

Negatif seleksiyon GLP-1R bloke edici peptid (Exendin-9-39, SEQ ID NO: 4) APROS Bölüm 2.2

Sensör Glukoz > 200 mg/dL, ATP < 0.5 mM NANO-APROS Örnek 5

İlaç Metformin + FGF21 NANO-APROS Örnek 5

Mantık devresi AND: (glukoz > 200) AND (insülin < 0.5 ng/mL) SYBEL-KRONOS Devre 1

Kill-switch p53 > λ1 NANO-APROS Örnek 5

Faz sıralaması F4 → F2 → F5 NANO-APROS Örnek 5

Aşikâr varyasyon: Obezite, dislipidemi, yağlı karaciğer, metabolik sendrom, vs.

Kategori 6: Kardiyovasküler Hastalıklar

Somut Örnek: Akut Miyokard Enfarktüsü (Kalp Krizi)

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül Lipozom, 100 nm NANO-APROS Örnek 6

Hedefleme anti-cardiac troponin I NANO-APROS Örnek 6

Negatif seleksiyon Cav3 antagonisti (SEQ ID NO: 5) APROS Bölüm 2.2

Sensör pH < 6.8, ROS > 60 μM NANO-APROS Örnek 6

İlaç PARP aktivatörü + NAD+ NANO-APROS Örnek 6

Mantık devresi AND: (pH < 6.8) AND (ROS > 60) SYBEL-KRONOS Devre 3

Kill-switch miR-1 NANO-APROS Örnek 6

Faz sıralaması F3 → F4 NANO-APROS Örnek 6

Aşikâr varyasyon: Kalp yetmezliği, ateroskleroz, hipertansif kalp hastalığı, vs.

Kategori 7: Kronik Enfeksiyon Hastalıkları

Somut Örnek: Hepatit B (HBV)

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül Lipid nanopartikül, 80 nm NANO-APROS Örnek 4

Hedefleme anti-HBsAg NANO-APROS Örnek 4

Negatif seleksiyon GalNAc-ASGPR antagonisti APROS Bölüm 2.2

Sensör HBsAg > 100 IU/mL NANO-APROS Örnek 4

İlaç Tenofovir + siRNA (HBV genleri) NANO-APROS Örnek 4

Mantık devresi AND: (HBsAg > 100) AND (ALT > 40) (ALT sensörü APROS Bölüm 3.1)

Kill-switch miR-122 NANO-APROS Örnek 4

Faz sıralaması F1 → F5 NANO-APROS Örnek 4

Aşikâr varyasyon: HIV, HCV, COVID-19 (uzun COVID), EBV, CMV, vs.

Kategori 8: Fibrotik Hastalıklar

Somut Örnek: Karaciğer Fibrozu

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül SiO2, 140 nm NANO-APROS Örnek 8

Hedefleme anti-HSC (hepatik yıldız hücre) NANO-APROS Örnek 8

Negatif seleksiyon miR-122 (karaciğer dışı) NANO-APROS Örnek 8

Sensör TGF-β > 20 ng/mL NANO-APROS Örnek 8

İlaç Navitoclax NANO-APROS Örnek 8

Mantık devresi AND: (TGF-β > 20) AND (ROS > 40) SYBEL-KRONOS Devre 3

Kill-switch miR-122 NANO-APROS Örnek 8

Faz sıralaması F1 → F5 → F3 NANO-APROS Örnek 8

Aşikâr varyasyon: Pulmoner fibroz, böbrek fibrozu, kalp fibrozu, vs.

Kategori 9: Genetik Hastalıklar (Tek Gen)

Somut Örnek: Progeria (Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu)

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül Lipozom, 100 nm NANO-APROS (genel)

Hedefleme anti-lamin A/C + anti-farnesil transferaz APROS Bölüm II (Bariyer)

Negatif seleksiyon L1CAM bloke edici (SEQ ID NO: 6) APROS Bölüm 2.2

Sensör p16 > θ_n, ROS > 2x bazal APROS Bölüm 3.1

İlaç OSKM modRNA (F2) + Navitoclax (F1) APROS Bölüm IV

Mantık devresi AND: (p16 > θ_n) AND (ROS > 2x) SYBEL-KRONOS Devre 3

Kill-switch Degron (zaman > 24 saat) APROS Bölüm VI

Faz sıralaması F1 → F2 → F3 → F4 → F5 APROS Bölüm 4.4

Aşikâr varyasyon: Kistik fibroz, Duchenne kas distrofisi, Hemofili, Rett sendromu, SMA, vs.

Kategori 10: Yaşlanma ile İlişkili Hastalıklar

Somut Örnek: Sarkopeni (Yaşa Bağlı Kas Kaybı)

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül PLGA, 120 nm NANO-APROS (genel)

Hedefleme anti-integrin α7β1 + anti-Myomaker APROS Bölüm II (Kas)

Negatif seleksiyon Myomaker inhibitör peptid (SEQ ID NO: 1) APROS Bölüm 2.2

Sensör p16 > θ_n, ATP/ADP ↓ ≥%40 APROS Bölüm 3.1

İlaç NAD+ + Urolithin A + FGF21 APROS Bölüm IV (F3, F4)

Mantık devresi AND: (p16 > θ_n) AND (ATP/ADP ↓ ≥%40) SYBEL-KRONOS Devre 3

Kill-switch Degron + miR-1 (kas dışı) APROS Bölüm VI

Faz sıralaması F1 → F3 → F4 → F2 → F5 APROS Bölüm 4.4

Aşikâr varyasyon: Osteoporoz, kırılganlık, cilt yaşlanması, immün yaşlanma, vs.

Kategori 11: Psikiyatrik Hastalıklar (Bağışıklık/İnflamasyon Teorisi)

Somut Örnek: Tedaviye Dirençli Depresyon (İnflamasyon Alt Tipi)

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül Lipozom, 90 nm NANO-APROS (genel)

Hedefleme anti-CD4 + anti-CD8 (T hücreleri) APROS Bölüm II (İmmün)

Negatif seleksiyon L1CAM bloke edici (SEQ ID NO: 6) APROS Bölüm 2.2

Sensör IL-6 > 10 pg/mL, CRP > 5 mg/L NANO-APROS Bölüm III

İlaç IL-10 modRNA + Düşük doz IL-2 APROS Bölüm IV (F5)

Mantık devresi OR: (IL-6 > 10) OR (CRP > 5) SYBEL-KRONOS Devre 2

Kill-switch miR-124 (nöral dışı) + Degron APROS Bölüm VI

Faz sıralaması F5 → F2 → F5 APROS Bölüm 4.4

Aşikâr varyasyon: Anksiyete, şizofreni (iltihap alt tipi), bipolar bozukluk, vs.

Kategori 12: Göz Hastalıkları

Somut Örnek: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (AMD)

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül Lipozom, 80 nm NANO-APROS (genel)

Hedefleme anti-VEGFR2 + anti-ACE2 APROS Bölüm II (Bariyer)

Negatif seleksiyon Claudin-5 antagonisti (SEQ ID NO: 2) APROS Bölüm 2.2

Sensör ROS > 50 μM, ATP < 0.5 mM NANO-APROS Örnek 5

İlaç NAD+ + Urolithin A APROS Bölüm IV (F3, F4)

Mantık devresi AND: (ROS > 50) AND (ATP < 0.5) SYBEL-KRONOS Devre 3

Kill-switch miR-124 + Degron APROS Bölüm VI

Faz sıralaması F3 → F4 → F2 APROS Bölüm 4.4

Aşikâr varyasyon: Glokom, diyabetik retinopati, retinitis pigmentosa, vs.

Kategori 13: Böbrek Hastalıkları

Somut Örnek: Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül SiO2, 120 nm NANO-APROS (genel)

Hedefleme anti-Megalin + anti-Podocalyxin APROS Bölüm II (Bariyer)

Negatif seleksiyon GalNAc-ASGPR antagonisti (karaciğer dışı) APROS Bölüm 2.2

Sensör p16 > θ_n, TGF-β > 15 ng/mL APROS Bölüm 3.1

İlaç Navitoclax + NAD+ APROS Bölüm IV (F1, F3)

Mantık devresi AND: (p16 > θ_n) AND (TGF-β > 15) SYBEL-KRONOS Devre 3

Kill-switch miR-122 + Degron APROS Bölüm VI

Faz sıralaması F1 → F3 → F5 APROS Bölüm 4.4

Aşikâr varyasyon: Diyabetik nefropati, IgA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz, vs.

Kategori 14: Solunum Hastalıkları

Somut Örnek: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül PLGA, 130 nm NANO-APROS (genel)

Hedefleme anti-ACE2 + anti-CD206 (makrofaj) APROS Bölüm II (Bariyer, İmmün)

Negatif seleksiyon CD47 aktive edici (SEQ ID NO: 3) APROS Bölüm 2.2

Sensör ROS > 60 μM, IL-6 > 15 pg/mL NANO-APROS Örnek 3

İlaç Dexamethasone + NAD+ APROS Bölüm IV

Mantık devresi OR: (ROS > 60) OR (IL-6 > 15) SYBEL-KRONOS Devre 2

Kill-switch Zaman > 240 saat NANO-APROS Örnek 7

Faz sıralaması F1 → F3 → F5 APROS Bölüm 4.4

Aşikâr varyasyon: Pulmoner hipertansiyon, idiyopatik pulmoner fibroz (IPF), astım (ağır), vs.

Kategori 15: Nadir Hastalıklar (Öncelikli)

Somut Örnek: SMA (Spinal Müsküler Atrofi)

Bileşen Somut Değer Kaynak

Nanopartikül Lipozom, 100 nm NANO-APROS (genel)

Hedefleme anti-Cav3 + anti-IGF-1R APROS Bölüm II (Kas, Nöral)

Negatif seleksiyon L1CAM bloke edici (SEQ ID NO: 6) APROS Bölüm 2.2

Sensör p53 < 0.5 ng/mL, ROS > 2x bazal APROS Bölüm 3.1

İlaç OSK modRNA (F2) + NAD+ (F3) APROS Bölüm IV

Mantık devresi AND: (p53 < 0.5) AND (ROS > 2x) SYBEL-KRONOS Devre 3

Kill-switch miR-124 + Degron APROS Bölüm VI

Faz sıralaması F2 → F3 → F4 → F5 APROS Bölüm 4.4

Aşikâr varyasyon: Rett sendromu, Kistik fibroz, Duchenne kas distrofisi, Huntington, vs.

III. AŞİKÂR VARYASYON (OBVIOUSNESS) – KSR v. Teleflex (2007)

Bu dokümanda tanımlanan her bir hastalık kategorisi için:

· Aynı kategorideki diğer hastalıklar (örneğin "kanserler" kategorisinde pankreas dışındaki tüm kanserler),

· Hastalığa özgü biyobelirteç eşiklerinin rutin optimizasyonu (örneğin IL-6 > 10 pg/mL yerine IL-6 > 15 pg/mL),

· Hastalığın bulunduğu dokuya göre ligand seçiminin değiştirilmesi (örneğin pankreas kanseri için anti-EGFR, meme kanseri için anti-HER2),

· Nanopartikül malzemesinin benzeri ile ikamesi (PLGA yerine lipozom veya SiO2),

aşikâr varyasyon kabul edilir ve patentlenemez.

IV. NANO-APROS VE SYBEL-KRONOS İLE ENTEGRASYON

Bu dokümanda tanımlanan her bir hastalık kategorisi için:

· Nanopartikül mimarisi: NANO-APROS-V2.0 Bölüm II'deki 7 katmanlı yapı kullanılır.

· Mantık devreleri: SYBEL-KRONOS-V2.0 Bölüm II'deki 3 devre (AND, OR, AND/OR hibrit) kullanılır.

· Kill-switch: APROS-V9.5 Bölüm VI'daki 4 katmanlı kill-switch (15 kombinasyon) kullanılır.

· Faz sıralamaları: APROS-V9.5 Bölüm 4.4'teki 120 permütasyonun tamamı geçerlidir.

Bu entegrasyon olmadan yapılan hiçbir sistem, bu dokümanda tanımlanan sistem kadar kapsamlı değildir.

V. KAPSAM DIŞI (SINIRLAMA)

Aşağıdakiler bu dokümanda tanımlanmamıştır ve prior art iddiası kapsamında değildir:

· Yukarıdaki 15 kategoride listelenmeyen hastalıklar (örneğin, belirli nadir hastalıklar – ancak Kategori 15'teki örnekler dışındakiler)

· Her bir hastalık için özel olarak optimize edilmiş dozlar (APROS-V9.5'teki genel dozlar geçerlidir)

· Hastalığa özgü yeni bir ligand (APROS-V9.5 Bölüm II'de tanımlanmamışsa)

· APROS, NANO-APROS veya SYBEL-KRONOS'ta tanımlanmayan yeni bir kill-switch mekanizması

VI. HUKUKİ BEYAN

6.1. Prior Art Statüsü

Bu doküman, yayın tarihi itibarıyla kamuya açıklanmıştır. Bölüm II-IV'te tanımlanan tüm hastalık kategorileri ve uygulama yöntemleri prior art teşkil eder.

6.2. Enablement (Uygulanabilirlik)

Bu dokümanda tanımlanan her bir somut örnek için:

· Nanopartikül malzemesi, boyutu ve katmanları verilmiştir (NANO-APROS'tan)

· Hedefleme ligandları ve negatif seleksiyon ligandları (SEQ ID'leri ile) verilmiştir (APROS'tan)

· Sensör eşikleri ve ölçüm yöntemleri (katalog numaraları ile) verilmiştir (APROS ve NANO-APROS'tan)

· İlaçlar ve dozlar verilmiştir (APROS'tan)

· Mantık devresi topolojisi verilmiştir (SYBEL-KRONOS'tan)

· Kill-switch mekanizmaları verilmiştir (APROS'tan)

· Faz sıralaması verilmiştir (APROS'tan)

Bu dokümanı okuyan bir uzman (moleküler biyolog, biyomühendis, nanoteknoloji uzmanı), bu 15 kategorideki somut örnekleri laboratuvarda uygulayabilir.

6.3. Bu Dokümanda Tanımlananların Toplam Kapsamı

Kategori Sayısı 15

Somut Örnek Sayısı 15

Kapsanan Hastalık Sayısı (aşikâr varyasyon ile) 15+

Kullanılan Ligand Sayısı 49 pozitif + 8 negatif (APROS'tan)

Kullanılan Biyobelirteç Sayısı 18 (APROS'tan)

Kullanılan Faz Sıralaması 120 (APROS'tan)

Kullanılan Kill-switch Kombinasyonu 15 (APROS'tan)

Kullanılan Nanopartikül Katmanı 7 (NANO-APROS'tan)

Kullanılan Mantık Devresi 3 (SYBEL-KRONOS'tan)

VII. SONUÇ

Bu doküman, APROS-V9.5, NANO-APROS-V2.0 ve SYBEL-KRONOS-V2.0 sistemlerini 15 hastalık kategorisine, 15 somut örneğe ve daha fazla hastalığa (aşikâr varyasyon ile) genişletmektedir.

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir hastalık kategorisinde veya somut örnekte APROS-NANO-SYBEL sistemini kullanan patent başvuruları, bu dokümanın yayın tarihi itibarıyla yenilik kriterini karşılamaz ve buluş basamağı iddiaları aşikâr varyasyon nedeniyle geçersizdir.

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

17 Nisan 2026

Bağımlı olduğu prior art:

APROS-V9.5

(DOI: 10.5281/zenodo.19428077),

NANO-APROS-V2.0

(DOI: 10.5281/zenodo.19572973), SYBEL-KRONOS-V2.0